

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Doença de Parkinson: causa, sintomas, tratamento e prevenção

Beatriz Jorge Ribeiro Vitorino

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Doença de Parkinson: causa, sintomas, tratamento e prevenção

Beatriz Jorge Ribeiro Vitorino

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia

Orientador: Professora Auxiliar Doutora Maria Eduarda Almeida Esteves
Mendes

2019

Resumo

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente no mundo e a sua causa ainda não está esclarecida. Sabe-se que a doença de Parkinson é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais que afetam numerosos processos celulares. A doença caracteriza-se, principalmente, pela perda seletiva de neurónios dopaminérgicos e pela formação de corpos de Lewy que conduzem aos sintomas motores clássicos da doença. Com o decorrer do tempo outros sistemas, para além do dopaminérgico, são afetados levando à manifestação de sintomas não-motores.

A terapêutica essencial nestes doentes passa pela reposição dos níveis de dopamina ou pela estimulação direta dos recetores dopaminérgicos através de terapêutica farmacológica, sendo que, o seu uso prolongado reduz a sua eficácia. Num estado avançado da doença há, portanto, poucos tratamentos eficazes disponíveis. Não existe, à data corrente, terapêutica que impeça ou abrande o processo neurodegenerativo. A intervenção não-farmacológica deve ser considerada. Distingue-se a fisioterapia que é, muitas vezes, feita concomitantemente com o tratamento farmacológico. Em certos doentes deve ainda ser considerada a cirurgia – estimulação cerebral profunda.

Estudos atuais revelam novas e promissoras abordagens terapêuticas. Distingue-se a terapêutica direcionada a diferentes alvos farmacológicos da doença ou a terapia celular.

Este trabalho foi realizado no sentido de apresentar de forma global a doença de Parkinson, nos seus distintos aspetos, focando-se particularmente nas terapêuticas que devem ser implementadas bem como nos avanços decorrentes da área.

Palavras-chave

Doença de Parkinson, diagnóstico, terapêutica e levodopa.

Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder in the world and its cause remains unknown. Parkinson's disease seems to result from a complicated interplay of genetic and environmental factors affecting numerous fundamental cellular pathways. This disease is associated with a loss of dopaminergic neurons and with the formation of Lewy bodies, signs that lead to classical motor features of parkinsonism. In addition to the dopaminergic system, other systems are affected over time, which result in non-motor symptoms.

The mainstay of treatment is a symptomatic-pharmacological approach with drugs that increase dopamine concentrations or that directly stimulate dopamine receptors. Nevertheless, it is known that the efficacy of the therapy is reduced in the long-term. There are only few efficient treatments available to manage a late-stage disease. None of the Parkinson's disease drugs have proven to be neuroprotective or disease-modifying. Non-pharmacological interventions should be considered, such as physiotherapy which is frequently prescribed in association with pharmacological therapy. What is more, deep brain stimulation should also be considered for some patients under certain conditions.

Currently, some studies are being developed on new therapies showing promising results. Multitargeted and cellular therapies can be pointed out as examples.

This study was developed to present an overview of Parkinson's disease and several of its aspects, focusing on therapeutic approaches that must be implemented, as well as advances that are taking place in this field.

Keywords

Parkinson's disease, diagnosis, therapy and levodopa.

Agradecimentos

À professora Maria Eduarda Mendes, pela constante disponibilidade e pelos conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais, por acreditarem. Por todo o esforço e dedicação. Pela oportunidade e pelos conselhos.

Às minhas irmãs, por quem nutro um amor desmesurado.

Ao Zé, namorado, companheiro e melhor amigo.

Aos meus avós, que me inspiraram a escolher este tema.

Às Sofias, à Sara e à Alexandra. Obrigada por salpicarem as memórias de Lisboa, levo-vos para a vida.

Aos meus amigos, à Inês,

Os meus sinceros agradecimentos.

Abreviaturas

AVC – Acidente vascular cerebral

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*

COMT – catecol-o-metiltransferase

BHE – Barreira hematoencefálica

ECP – Estimulação cerebral profunda

EDS – Excessiva sonolência diurna

EMA – Agência Europeia do medicamento

ESC – Célula estaminal de embrião humano

FDA – *Food and drug administration*

GNDF – *Glial cell line-derived neurotrophic factor*

HMDB – *Human metabolome database*

iPSC – Célula estaminal pluripotente humana induzida

L-DOPA – Levodopa

LRRK2 – *Leucine-rich repeat kinase 2*

MCI – Deficiência cognitiva leve

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NICE – *The national institute of health and clinical excellence*

NMDA – N-metil-D-aspartame

PGC-1 α – *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α*

RBD – Sono REM

ROS – Espécies reativas de oxigênio

SNpc – *Substantia Nigra pars compacta*

Índice

Resumo.....	5
Palavras-chave	5
Abstract.....	6
Keywords	6
Agradecimentos	7
Abreviaturas.....	8
1. Introdução	11
2. Objetivo.....	11
3. Métodos	11
4. Doença de Parkinson	12
4.1. Epidemiologia.....	12
4.2. Fatores intervenientes na doença de Parkinson.....	13
4.3. Diagnóstico	14
4.3.1. Diagnóstico diferencial	14
4.4. Fisiopatologia	14
4.5. Genética.....	17
4.6. Progressão Natural da Doença	18
5. Tratamento.....	20
5.1 Abordagem farmacológica.....	20
5.1.1 Levodopa	20
5.1.2 Agonistas da dopamina.....	22
5.1.3 Anticolinérgicos	25
5.1.4 Inibidores da MAO-B.....	26
5.1.5 Inibidores da COMT	28
5.1.6 Amantadina.....	29
5.2 Abordagem não farmacológica.....	30
5.2.1. Tratamento Cirúrgico	31
5.2.1.1 Estimulação Cerebral Profunda (ECP)	31
6. Início da terapêutica sintomática	33
7. Gestão de complicações a longo prazo.....	34
8. Gestão da doença em estado avançado	36
9. Prevenção.....	38
9.1 Neuroprotecção e modificação da doença	38
10. Terapia celular	39
11. Conclusões e Perspetivas futuras.....	40
12. Referências Bibliográficas	41

Índice de figuras

Figura 1 Eventos moleculares envolvidos na patogénese da doença de Parkinson.	18
Figura 2 Progressão Natural da doença de Parkinson.....	19
Figura 3 Dopamina e Levodopa.	20
Figura 4 Carbidopa e Benserazida	21
Figura 5 Mecanismo de ação das descarboxilases da dopamina.	21
Figura 6 Agonistas da dopamina derivados da ergotamina.	22
Figura 7 Agonistas da dopamina não derivados da ergotamina.	23
Figura 8 Anticolinérgicos.	25
Figura 9 Selegilina e rasagilina.....	26
Figura 10 Metabolização da selegilina e rasagilina.....	27
Figura 11 Safinamida e zonisamida.....	27
Figura 12 Inibidores da COMT.	29
Figura 13 Mecanismo de ação dos inibidores da MAO-B e dos inibidores da COMT	29
Figura 14 Amantadina.	30
Figura 15 Componentes do sistema de estimulação cerebral profunda.....	32

1. Introdução

A doença de Parkinson é uma doença crónica e progressiva causada principalmente pela morte de neurónios dopaminérgicos na *Substantia Nigra pars compacta* (SNpc). Esta perda significativa de neurónios é exacerbada pela fraca capacidade do cérebro se regenerar instantaneamente. A doença tem assim uma progressão contínua e silenciosa que faz com que, quando diagnosticada, qualquer intervenção já venha tarde para travar a morte neuronal. (1,2)

A doença de Parkinson caracteriza-se, classicamente, por sintomas motores que prejudicam a mobilidade do indivíduo. No entanto, é sabido que estes sintomas não estão unicamente relacionados com a deficiência de dopamina. Noradrenalina, serotonina e outros sistemas não dopaminérgicos podem ter um papel importante em certos sintomas da doença de Parkinson e no curso natural da doença. A causa da doença ainda não está bem esclarecida, no entanto, sabe-se que fatores genéticos e ambientais têm um papel preponderante no seu desenvolvimento.(3,4)

A terapêutica atual consiste essencialmente na tentativa do aumento dos níveis de dopamina. Esta terapêutica mostrou ser muito falível quando feita de modo prolongado. Numa fase avançada da doença, verifica-se a falta de resposta à terapêutica dopaminérgica ou o desenvolvimento de complicações como resultado do seu uso por tempo prolongado. Na tentativa de dar solução a este problema surgem outras terapêuticas. (2,3)

Atualmente, nenhum fármaco demonstrou ser eficaz na prevenção ou modificação da doença de Parkinson. Contudo, alguns fármacos demonstraram ter propriedades neuroprotetoras sendo promissores nesta área. É de esperar que se alcance um melhor e maior entendimento da fisiopatologia da doença para que sejam considerados alvos específicos de vias disfuncionais do doente e desta forma se desenvolvam estratégias terapêuticas efetivas na modificação da doença.(5,6)

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma visão geral da Doença de Parkinson, incluindo o diagnóstico, fisiopatologia e progressão natural da doença bem como expor as abordagens terapêuticas disponíveis e as que se encontram ainda em estudos clínicos.

3. Métodos

A pesquisa para a realização desta revisão da literatura foi feita através de recursos eletrónicos, nomeadamente através da base de dados *PubMed*. A pesquisa teve início no dia

18 de março de 2019 e fim a 27 de junho de 2019. Quando necessário foram ainda, realizadas pesquisas fora destas datas.

Ao longo deste trabalho são incluídas 40 referências bibliográficas, na sua grande maioria redigidas em inglês. Houve preocupação pela seleção de documentos recentes, com informação atualizada, completa e fidedigna.

4. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, apenas ultrapassada pela doença de Alzheimer, cuja causa ainda se mantém desconhecida.(3,7)

De uma forma geral, a doença de Parkinson caracteriza-se por bradicinesia ou acinésia, rigidez muscular, tremor em repouso, instabilidade postural, dificuldades na marcha, discinesias e olhar fixo.(3,8,9)

A maioria das características motoras na doença de Parkinson são heterogêneas. Existem dois subtipos empíricos da doença. Um caracterizado pelo tremor, uma vez que tem ausência de outros sintomas motores, e outro caracterizado pela instabilidade postural e dificuldade na marcha. Há ainda um subgrupo de doentes que tem um fenótipo misto e indeterminado.(3,4)

A forma da doença caracterizada pelo tremor é associada a um estado mental preservado, início precoce e progressão lenta no tempo. Já a forma da doença caracterizada pela instabilidade postural e dificuldade na marcha é associada a bradicinesia severa, diminuição da capacidade cognitiva e progressão rápida no tempo. Esta última forma da doença apresenta um prognóstico menos favorável a longo termo estando associada a demência. O ritmo variável de progressão dos diferentes subtipos da doença sugere a possibilidade de diferentes mecanismos patológicos e bioquímicos, que são gerados por diferentes causas, apoiando a teoria de que a doença de Parkinson não é uma doença com uma entidade única. (4) Nestes doentes são ainda evidenciadas características não motoras da doença e entre elas podemos distinguir: disfunção do olfato, défice cognitivo, problemas psiquiátricos, distúrbios do sono, disfunção autonómica, dor, fadiga, depressão e apatia. Estes sintomas manifestam-se numa fase precoce e tardia da doença, estando sempre relacionados com a perda de qualidade de vida.(3,9)

4.1. Epidemiologia

A Doença de Parkinson é comum em idades mais avançadas. Verifica-se um pico de prevalência da doença em indivíduos com idades compreendidas entre os 70 e 80 anos de vida.

Verifica-se uma menor prevalência e incidência da doença em países asiáticos. Esta diferença pode ser explicada por fatores de risco genéticos e ambientais.

Na grande maioria dos estudos, o sexo masculino é 1.5-2 vezes mais afetado pela doença de Parkinson comparativamente com o sexo feminino. Esta diferença entre géneros parece ser menos evidente na população asiática.(7)

4.2. Fatores intervenientes na doença de Parkinson

Os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de doença de Parkinson são: a hereditariedade, a idade avançada, o género masculino e a exposição a pesticidas.(7,10,11)

A exposição a pesticidas tem sido largamente estudada no contexto da exposição ocupacional. A exposição a pesticidas e a outros químicos ambientais aumenta a probabilidade de vir a desenvolver doença de Parkinson. Este facto está relacionado com os efeitos neurotóxicos do metabolito gerado pelo composto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Este composto é convertido, no organismo humano, a uma molécula com estrutura semelhante ao herbicida paraquat, trazendo efeitos nefastos ao organismo. Apesar da associação descrita anteriormente estar bem estabelecida falta quantificar o risco associado a compostos específicos. (10)

Existem fatores que reduzem a probabilidade de vir a desenvolver doença de Parkinson. De entre estes distingue-se o tabagismo, o consumo de cafeína, a atividade física e os níveis de urato.

A associação entre a Doença de Parkinson e o tabagismo é, provavelmente, a associação mais consistentemente estudada da doença. Demonstrou-se que a nicotina tem potencial terapêutico em modelos animais de doença de Parkinson.(7)

O consumo de cafeína está também associado a um menor risco de doença de Parkinson. A cafeína, antagonista dos recetores de adenosina, tem um efeito neuroprotetor provavelmente mediado pelo bloqueio dos recetores de adenosina A_2 . (10,12)

A atividade física e níveis de urato têm sido muito estudados. O urato (ácido úrico) é o produto final do metabolismo das purinas, com propriedades antioxidantes quando em concentrações elevadas. Sendo a doença de Parkinson uma doença com um forte componente de stress oxidativo, será expectável que o urato possa reduzir a probabilidade de desenvolvimento da doença. A atividade física tem potencial neuroprotetor, aumenta os níveis de urato e a expressão de fatores neurotróficos. Estes fatores melhoram a sobrevivência dos neurónios dopaminérgicos que, conseqüentemente, prosperam a regulação dopaminérgica.

Existem ainda outros fatores, tais como o consumo de produtos lácteos, álcool ou gorduras, que embora documentados não têm, ainda, dados esclarecedores que permitam estabelecer uma associação causal. (7,10)

4.3. Diagnóstico

4.3.1. Diagnóstico diferencial

A doença de Parkinson deve ser investigada em pessoas que apresentem tremor, rigidez, lentidão de movimentos e problemas de equilíbrio ou na marcha. Pessoas com estes sinais cardiais devem ser referenciadas a um especialista para que possa ser feito o diagnóstico diferencial de doença de Parkinson.(13,14)

Deve haver preocupação em distinguir doença de Parkinson de parkinsonismos. Os parkinsonismos apresentam características semelhantes à doença de Parkinson e, por esse motivo, podem ser confundidos.(14)

De entre as causas que podem levar a parkinsonismos, podemos distinguir a doença de Parkinson, o uso de fármacos antagonistas dos recetores da dopamina, como antipsicóticos ou antieméticos, e o acidente vascular cerebral (AVC) - no gânglio basal ou no lobo frontal.

Há determinadas características clínicas no doente que levam a suspeitar de parkinsonismo não causado por doença de Parkinson. Considerando o momento do diagnóstico do doente, de entre as características podemos distinguir.

- Fraca resposta à levodopa;
- Instabilidade postural ou demência precoce;
- Rigidez axial (pescoço rígido);
- Movimentos anormais (para além do tremor);
- Sintomas psicóticos antes da toma de qualquer medicação dopaminérgica.(8)

4.4. Fisiopatologia

A doença de Parkinson é classicamente causada pela deterioração dos neurónios dopaminérgicos a nível ventrolateral, na SNpc que contém neurónios que se projetam para o núcleo dorsal do corpo estriado formando a via nigroestriatal que controla os movimentos. A degeneração desta via leva à descida dos níveis de dopamina no corpo estriado levando às manifestações clínicas típicas da doença. De entre as manifestações clínicas podemos distinguir: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e disfunção na marcha. Quando estes sintomas são notados o paciente já perdeu 60% dos neurónios dopaminérgicos da SNpc e o nível de dopamina no corpo estriado desceu cerca de 80%.(3,6,15,16)

Como é sabido, o trato extrapiramidal modula o movimento voluntário, controla a postura e a coordenação da marcha. Esta zona também tem influência na atividade autónoma, nos movimentos sequenciais e atividades habituais. A degeneração dos neurónios que libertam dopamina causa um desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios (acetilcolina) e inibitórios (dopamina) na zona em questão. Este desequilíbrio causa tipicamente, e numa fase avançada da doença, movimentos excessivos que não são controlados pelo indivíduo, discinesias, e, noutros momentos, a falta de movimento, lentidão ou mesmo impossibilidade de prosseguir a marcha. (9)

A Doença de Parkinson vai evoluindo de forma contínua, inicia-se com alterações no olfato até à perda deste sentido, seguindo-se de modificações na SNpc e noutras zonas cerebrais, levando a sintomas psicóticos e défices neurológicos associados à doença. Este processo culmina com a afeção do córtex pré-frontal, onde se verifica degeneração colinérgica neuronal que conduz a demência. (6)

Durante o curso da doença podem ser afetadas áreas distais da área cerebral como estruturas da medula espinhal e porções das estruturas periférica e entérica do sistema nervoso.(17)

A causa da degeneração não está totalmente esclarecida. Estudos apontam que a causa da morte neuronal é multifatorial, havendo envolvimento de vias dopaminérgicas e não dopaminérgicas assim como envolvimento de células não neuronais (astrócitos e microglia). Pode dizer-se também que a doença de Parkinson pode ser provocada por mecanismos celulares intrínsecos ou não intrínsecos.

Quando se fala de mecanismos celulares intrínsecos falamos, maioritariamente, de disfunção mitocondrial. A disfunção mitocondrial leva à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Estes radicais estão implicados nos processos de envelhecimento e no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O stress oxidativo mitocondrial verificado pode ser causado por uma baixa expressão do PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α*). Este fator proporciona o transporte de eletrões mitocondriais e suprime as ROS. A baixa expressão do PGC-1 α está relacionada com uma mutação no gene *parkin* (PARK2), estando esta associada a parkinsonismo precoce. O stress oxidativo verificado na SNpc está também relacionado com o aumento dos níveis de cálcio citosólico. O aumento citosólico de cálcio leva à geração de ROS e superóxido que contribuem para o aumento do stress oxidativo culminando na morte neuronal. (6,15) (Fig.1)

Os mecanismos celulares não intrínsecos contemplam maioritariamente interações celulares, envolvendo as proteínas α -sinucleína e a neuroinflamação. Verifica-se a acumulação e agregação de proteínas α -sinucleína, conhecidas como corpos de Lewy no

sistema nervoso central, autónomo e periférico. A agregação destas proteínas é o grande traço característico da doença de Parkinson.(6,18)

As proteínas α -sinucleína formam pequenos aglomerados que desencadeiam numerosos processos celulares que levam à toxicidade neuronal. O processo inicia-se pela aglomeração de monómeros, numa estrutura tridimensional não adequada, levando à formação de oligómeros em folha β , que formam fibrilhas, e culminam na formação de corpos de Lewy. Estas fibrilhas têm a capacidade de entrar, por endocitose, nos neurónios vizinhos e promover, já nestes, o recrutamento de mais proteínas α -sinucleína gerando, deste modo, cada vez mais agregados insolúveis. Esta transmissão explica a distribuição anatómica axial dos corpos de Lewy no doente, havendo afeção de zonas interconectadas pela projeção de neurónios cerebrais. Alguns estudos evidenciam a possibilidade de estes aglomerados de proteínas α -sinucleína aumentarem a permeabilidade celular da membrana aos iões de cálcio. A desregulação do cálcio intracelular leva a neurotoxicidade e morte celular. (Fig.1)

A célula neuronal vai assim perdendo funções por diversas razões. De entre estas distingue-se também o facto da neurite provocada pelos corpos de Lewy interferir com a homeostase celular e haver a depleção de enzimas citoplasmáticas, como a tirosina hidroxilase e colina acetiltransferase, que contribuem para a neuromodulação e boa função cerebral. (6,17)

A quantidade destes corpos de Lewy tem correlação direta com características não-motoras da doença como o impacto cognitivo, a demência, a ansiedade e a hipotensão ortostática.

Para além dos agregados de proteínas α -sinucleína, existem ainda agregados de outros compostos como agregados de placas β -amilóides. Há evidência de que os agregados de proteínas α -sinucleína e a neurite provocada pelos corpos de Lewy são mediadores importantes da neurodegeneração na doença de Parkinson.(19)

Segundo estudos, placas β -amilóides e aglomerados de neurofibrilhas tau, inclusões características da doença de Alzheimer, podem ser encontrados também em doentes de Parkinson. (20)

O sistema imunitário inato tem também um papel neste processo fazendo a secreção de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres de oxigénio, que levam ao aumento da inflamação e do stress oxidativo nos neurónios da SNpc. Esta resposta inflamatória permite a libertação dos agregados de proteína α -sinucleína pelos neurónios e a endocitose por astrócitos e células da microglia, comprometendo assim, a função destes organismos.

Por último, o sistema imunitário adaptativo através das células T CD4+, por um mecanismo ainda não completamente esclarecido, favorecem a neurodegeneração. (6) (Fig.1)

4.5. Genética

Um elevado número de mutações leva a um excesso de produção de proteína α -sinucleína, conhecida como corpos de Lewy, que é considerada um fator causador de doença de Parkinson. O gene que codifica esta proteína é o SNCA. Deste modo, multiplicar este *locus*-selvagem é suficiente para causar doença de Parkinson de índole familiar. (21)

Inúmeros estudos de diferentes modelos sugerem uma associação entre a disfunção mitocondrial e o desenvolvimento da doença. Mutações que afetem os *locus* designados PARK6 (codifica a PINK1 – proteína quinase mitocondrial), PARK7 (codifica para DJ1 – proteína associada ao gene *parkin*) e PARK8 (codifica para LRRK2 - *leucine-rich repeat kinase 2*) afetam a função mitocondrial e proporcionam o desenvolvimento da doença. (6)

Verifica-se uma forte associação entre a presença de certos genes causadores da doença de Parkinson e a disfunção mitocondrial. É encontrada uma associação autossômica recessiva entre formas da doença de Parkinson e a presença dos genes *parkin*, PINK1 e possivelmente DJ-1. As formas autossômicas dominantes da doença são associadas à presença dos genes SCNA (gene que codifica para a proteína α -sinucleína) e LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*). (22)

Estão também a ser investigadas terapias genéticas para melhorar a sobrevivência dos neurónios dopaminérgicos ou para converter outros neurónios em células produtoras de dopamina.(2)

A terapia genética na doença de Parkinson usa vetores virais para levar, até à célula, o gene necessário para que haja a expressão de determinada proteína em áreas cerebrais específicas. Na passada década foram desenvolvidas abordagens estudadas em ensaios clínicos, de entre as quais se distingue a transferência de enzimas que sintetizam dopamina para induzir a síntese de dopamina no corpo estriado, ou a transferência de fatores neurotróficos para proteger e restaurar os neurónios dopaminérgicos na SNpc. No entanto, não foram confirmadas melhorias nos efeitos motores dos doentes como resultado desta terapêutica. Desta forma, as terapias genéticas ainda têm de provar a sua eficácia e segurança a longo termo como terapêutica alternativa à terapêutica sintomática existente. (23)

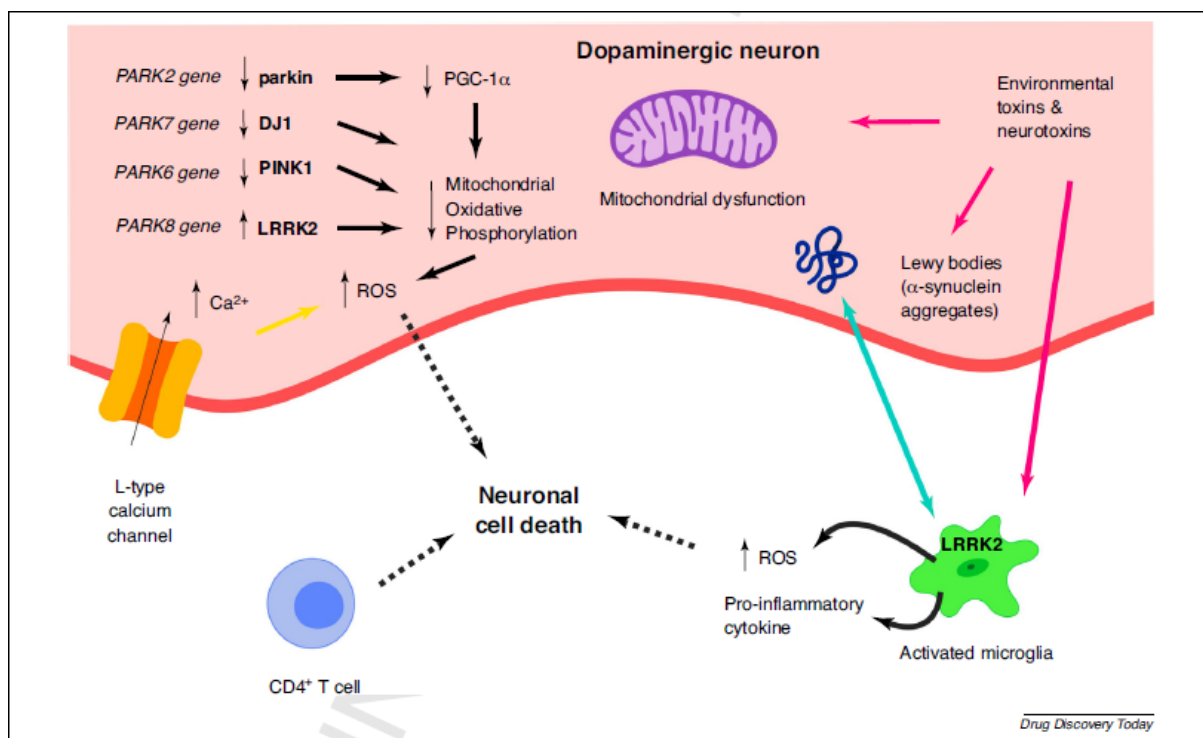


Figura 1 Eventos moleculares envolvidos na patogênese da doença de Parkinson.

A disfunção mitocondrial tem sido estudada como um dos possíveis mecanismos para causar degeneração neuronal. A baixa expressão de PGC-α, relacionada com mutações no gene parkin (*PARK2*), leva a um aumento das ROS desencadeando a morte celular através do stress oxidativo mitocondrial. Mutações nas proteínas PINK (codificada pelo *PARK6*), DJ1 (codificado pelo *PARK7*) e LRRK2 têm sido associadas a disfunção mitocondrial. A elevação do cálcio citosólico e a exposição a determinados fatores ambientais (neurotoxinas) aumenta a produção de ROS. Os agregados solúveis de oligômeros α-sinucleína aumentam a permeabilidade celular a íons cálcio levando a neurotoxicidade e morte. O sistema imunitário inato através de, por exemplo, células de glia ativadas, libera citocinas pró-inflamatórias e ROS levando a inflamação e stress oxidativo neuronal. Os linfócitos T CD4+ estão, também, envolvidos no processo de neurodegeneração. Adaptado de S. L. Cheong, S. Federico, G. Spalluto, K.-N. Klotz, and G. Pastorin, "The current status of pharmacotherapy for the treatment of Parkinson's disease: transition from single-target to multitarget therapy," *Drug Discov. Today*, vol. 00, no. 00, pp. 1–15, 2019.

4.6. Progressão Natural da Doença

Para além da heterogeneidade clínica da doença, as várias características da doença manifestadas em cada doente tendem a progredir a ritmos diferentes sugerindo um diferente envolvimento do sistema dopaminérgico e de outras vias. Vários estudos têm apontado para uma progressão não linear da doença. Assim sendo, de um modo geral, a doença progride rapidamente no início e o ritmo de deterioração tende a diminuir em estados mais avançados. Também as várias manifestações da doença progridem a ritmos diferentes.

Foi demonstrado que doentes com início precoce da doença têm uma progressão mais lenta da doença que os doentes com um início tardio da doença, ou seja, pacientes mais velhos têm uma progressão mais rápida e significativa da doença. Homens tendem a ter uma progressão mais rápida da doença comparativamente com o sexo feminino.(4)

O curso da doença pode ser influenciado não apenas pela apresentação clínica da doença, mas também pela idade e fatores externos, tais como o stress, gravidez e a terapêutica para tratar os sintomas da doença. Existem poucos casos reportados de gravidez e doença de Parkinson. Dentro deste pequeno leque de dados, algumas mulheres experienciaram o agravamento dos sintomas da doença durante a gestação. Ainda não existe explicação clara para este facto, no entanto, deve considerar-se a progressão da doença nesta fase, o stress físico e emocional, mudanças fisiológicas e o efeito dos estrogénios. O stress, pelos seus efeitos neurotóxicos diretos, tem sido encarado como um fator de risco para o desenvolvimento e, posterior, pior prognóstico na doença de Parkinson e noutras doenças neurodegenerativas. (4,24,25)

A fase pré-motora da doença é caracterizada por disfunção do olfato, obstipação, depressão, sonolência diurna e doença do sono caracterizada por movimento rápido do olho. Foi encontrada uma associação significativa entre a obstipação e o desenvolvimento de doença de Parkinson posterior. Com o avançar da doença as características motoras vão surgindo e as não motoras vão piorando. (11,26) (Fig. 2)

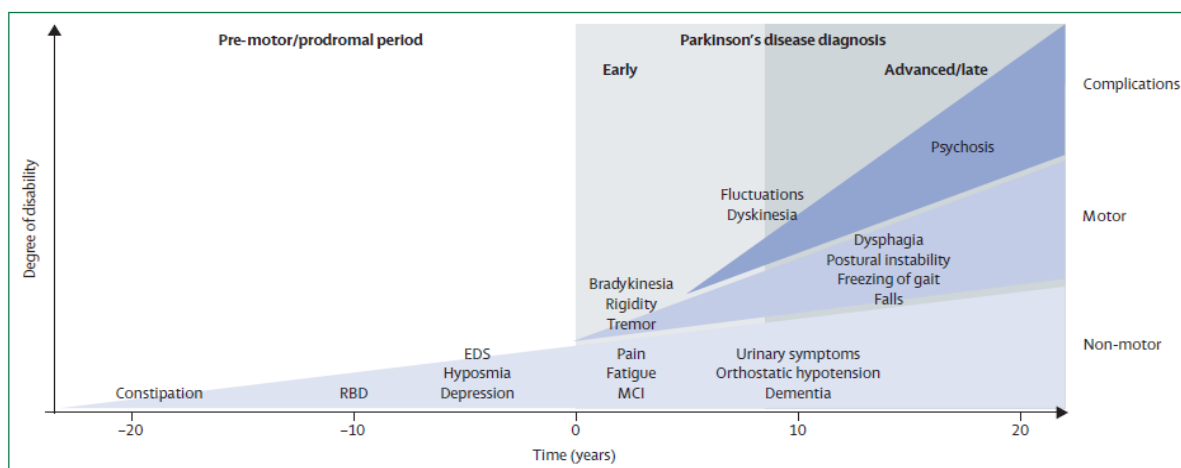


Figura 2 Progressão Natural da doença de Parkinson.

Ao tempo 0 ocorre o diagnóstico de Parkinson. As fases pré-motora ou prodrômica, que podem durar 20 anos ou mais, precedem o diagnóstico de Parkinson. A fase prodrômica é caracterizada por sintomas não-motores. Com o avançar da doença os sintomas não-motores vão piorando e/ou desenvolvendo tendo maior impacto na vida do doente. Instabilidade postural, quedas e dificuldades na marcha tendem a ocorrer em fases mais avançadas. As complicações do tratamento dopaminérgico, como discinesia, psicose ou flutuações na terapêutica, também contribuem para a debilidade do doente. EDS= excessiva sonolência diurna; MCI= deficiência cognitiva leve, RBD= doença do sono caracterizada pelo movimento rápido do olho (sono REM). Adaptado do artigo V. K. Lorraine and A. E. Lang, "Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 386, no. 9680, pp. 896–912, 2015.

O *Sydney multicenter study of Parkinson's disease* avaliou os doentes de Parkinson passados 20 anos do diagnóstico e concluiu que 70% dos doentes têm sonolência diurna, 87% sofrem de quedas regulares, 81% têm problemas na marcha, 35% têm fraturas resultantes das quedas, 48% têm hipotensão ortostática, 81% têm incontinência urinária, 48% têm alucinações e 48% já sofreram engasgamento, sendo que o engasgamento pode desencadear a morte imediata do doente. 83% dos doentes apresentam demência passados 20 anos do diagnóstico, sendo esta, particularmente prevalente. Será expectável, tendo em

conta estes valores, que cerca de 50% dos doentes afetados não vivem de forma independente e necessitem, assim, de cuidadores. O mesmo centro detetou ainda que a taxa de mortalidade nos doentes decorridos 15 a 18 anos após o diagnóstico foi significativamente elevada.(27,28)

5. Tratamento

Atualmente, a terapêutica para a doença de Parkinson divide-se em: terapêutica farmacológica, terapêutica não-farmacológica, ablação cirúrgica e ECP (estimulação cerebral profunda). A terapêutica farmacológica, apresentada em seguida, permite corrigir a deficiência estriatal de dopamina através da administração de diferentes fármacos. Trata-se da primeira linha de tratamento. Esta terapêutica tem, no entanto, a desvantagem de, a longo termo, induzir complicações como discinesias.(15)

5.1 Abordagem farmacológica

Nos dias que correm, os tratamentos disponíveis para a doença de Parkinson podem melhorar significativamente os sintomas da doença, mas não curar ou abrandar a progressão da doença. A medicação para tratamento sintomático não deve ser interrompida de forma abrupta. Uma interrupção de forma abrupta da medicação poderia levar a acinesia aguda ou síndrome neuroléptico agudo. (8,14)

5.1.1 Levodopa

O método mais comum para tratamento da doença de Parkinson seria a administração de dopamina (Fig.3). Uma vez que esta molécula não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) o que se administra na realidade é a levodopa. (Fig. 3)

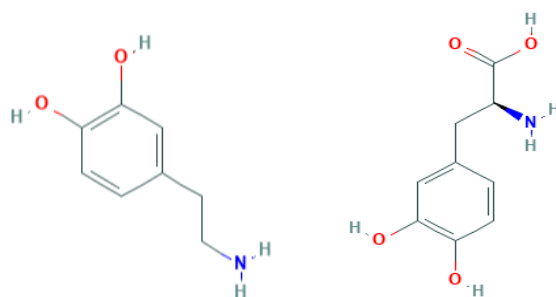


Figura 3 Dopamina e levodopa, respetivamente. Adaptado de Pubchem.

A levodopa é um pró-fármaco da dopamina que é convertido nesta pelas DOPA descarboxilases. As DOPA descarboxilases existem na SNpc assim como a nível periférico. Se as DOPA descarboxilases exercessem a sua função periféricamente a levodopa iria

transformar-se em dopamina à periferia. Para que uma quantidade superior de fármaco chegue ao seu alvo (cérebro), a levodopa é sempre combinada com um inibidor das descarboxilases (benserazida/carbidopa) (Fig.4 e Fig. 5).(6)

Em monoterapia, o tratamento com levodopa é bem aceite e eficaz sendo considerado como o tratamento mais efetivo, podendo ser usado para o tratamento sintomático de pessoas com doença de Parkinson recente. Assim, a combinação levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida vai atuar no tremor, na rigidez muscular e na bradicinesia. Quando este tratamento não é efetivo, outro diagnóstico deve ser considerado.(8,14,29)

De entre os efeitos adversos da administração de levodopa distinguem-se sobretudo as complicações motoras. Estas complicações correlacionam-se com fatores de risco como a idade jovem, duração da doença e a dose de levodopa. Doentes jovens são mais propensos a desenvolver discinesias precocemente num tratamento com levodopa. Tendo em conta o que foi referido anteriormente, a dose de levodopa deve ser mantida ao nível mais baixo

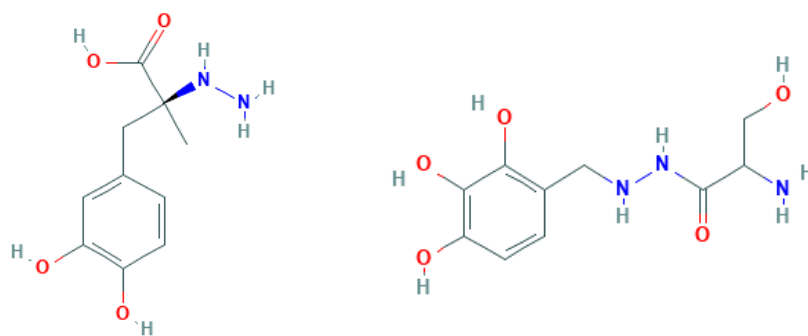


Figura 5 Carbidopa e Benserazida respetivamente. Adaptado de PubChem.

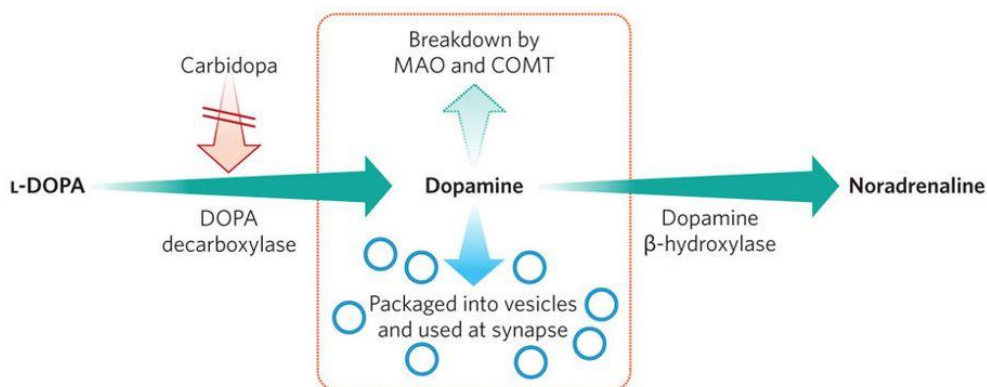


Figura 4 Mecanismo de ação das descarboxilases da dopamina.

Quando a levodopa (L-DOPA) é administrada e rapidamente metabolizada sistemicamente pelas descarboxilases. Para aumentar a quantidade de dopamina que atinge o tecido cerebral são usados inibidores das descarboxilases (carbidopa e benserazida), ao inibirem as descarboxilases aumentam a quantidade de levodopa disponível para atingir o tecido cerebral e exercer, deste modo, o efeito pretendido. Uma vez tendo a levodopa atingido o alvo cerebral esta sofre ação enzimática sendo convertida em dopamina. Imagem adaptada do artigo: A. Abbott, "Levodopa: the story so far," *Nature*, vol. 466, no. 7310, pp. S6–S7, 2010.

possível para que a probabilidade de desenvolvimento de complicações motoras seja reduzida. A grande maioria dos pacientes vem a desenvolver flutuações motoras como resultado da terapêutica. Grande parte destas discinesias podem ser controladas por ajuste da medicação. As flutuações motoras experimentadas pelos doentes estão ligadas ao baixo tempo de semivida da levodopa oral (60-90 min). Assim o fármaco é libertado de forma pulsada para o cérebro, onde vai estimular os neurónios dopaminérgicos do corpo estriado. Com a progressão da doença verifica-se a morte contínua do sistema nigrostriatal. Assim, os clínicos devem adiar a prescrição de levodopa já que a efetividade do tratamento diminui com o tempo de exposição ao mesmo. (4,8,9,14,29,30)

É ainda de referir a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais e cardiovasculares. (29)

5.1.2 Agonistas da dopamina

Os agonistas da dopamina são fármacos sintéticos que vão atuar diretamente nos recetores pós-sinácticos da dopamina do corpo estriado aumentando a atividade do sistema dopaminérgico e, conseqüentemente, aumentam a eficácia da terapêutica com levodopa. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) identifica dois tipos de agonistas da dopamina: derivados da ergotamina (bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina, lisurido e pergolida) (Fig.6) e não derivados da ergotamina (apomorfina, piribedil, pramipexole,

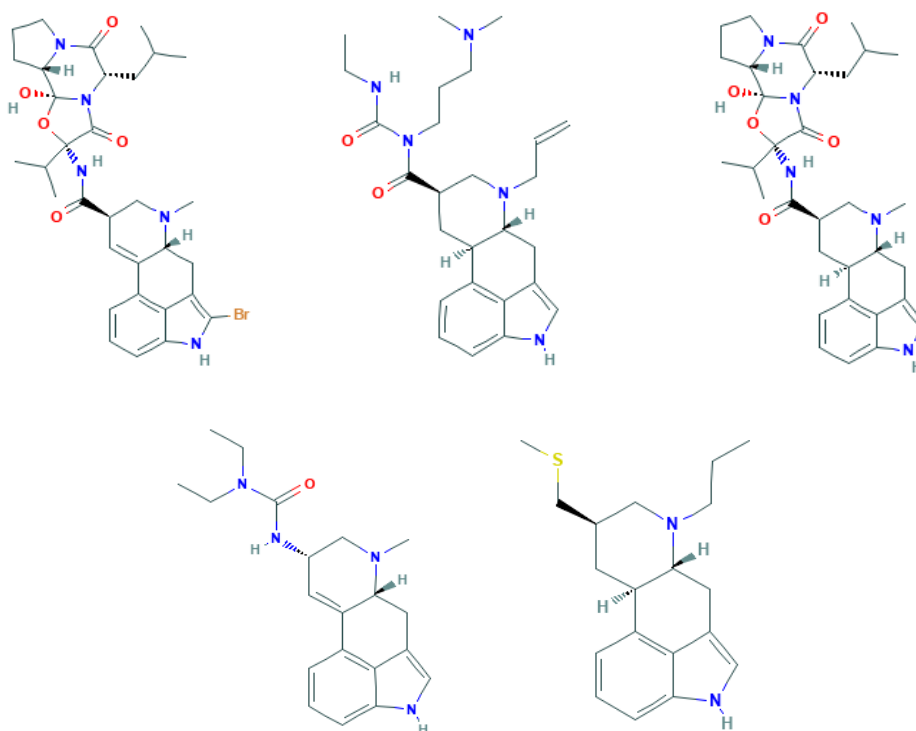


Figura 6 Agonistas da dopamina derivados da ergotamina. Respetivamente, bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina, lisurido e pergolida. Adaptado de PubChem.

ropinirole e rotigotina). O talipexole é um agonista da dopamina não ergotamínico apenas comercializado no Japão. (Fig.7) (6,30,31)

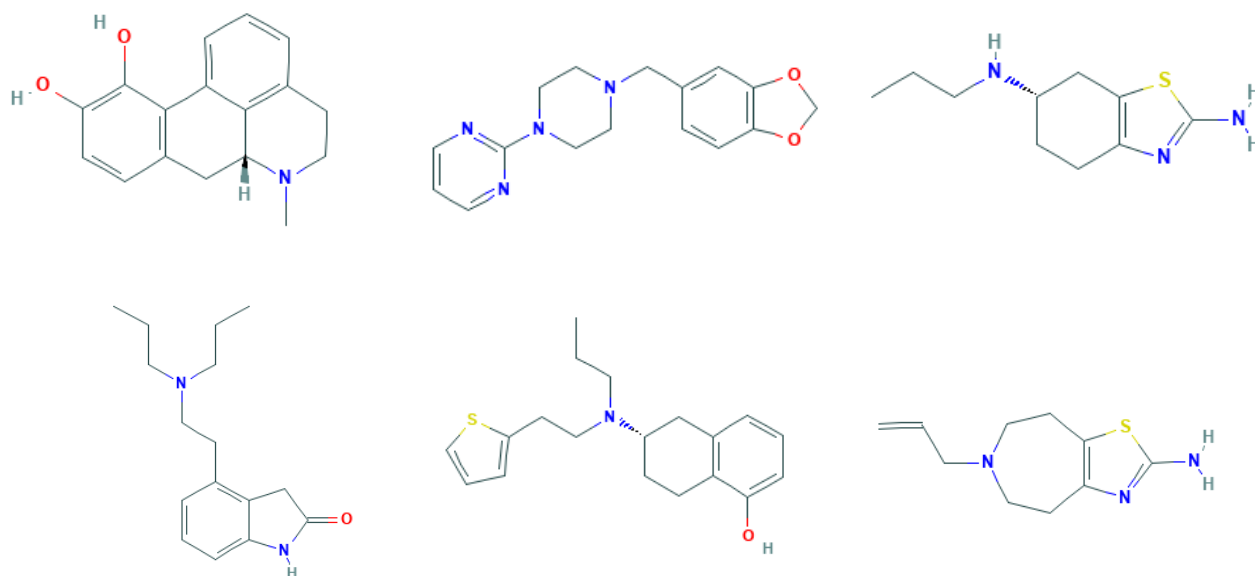


Figura 7 Agonistas da dopamina não derivados da ergotamina. Respetivamente, apomorfina, piribedil, pramipexole, ropinirole, rotigotina e talipexole. Adaptado de PubChem.

Estes compostos têm atividade nos recetores monoaminérgicos. As atividades sobre estes recetores incluem ação sobre os recetores adrenérgicos e serotoninérgicos. Este facto explica alguns efeitos terapêuticos destes fármacos assim como alguns efeitos secundários da sua toma. (6)

Os agonistas da dopamina são eficazes na doença de Parkinson recente e prolongada. Estes têm a vantagem de melhorar uma possível depressão diagnosticada no doente e adiarem as discinesias. Contudo, têm algumas desvantagens quando comparados com a levodopa, como por exemplo: serem menos efetivos e menos tolerados, especialmente em idosos. Nesta faixa etária os agonistas da dopamina são frequentemente associados a alucinações, particularmente quando alguma deficiência cognitiva já está presente.(3,8,29,32)

A levodopa mostra-se mais efetiva do que qualquer um dos agonistas. Uma estratégia eficaz será a associação de levodopa e agonistas da dopamina no tratamento da doença, pois a maior parte dos agonistas são efetivos a melhorar parkinsonismos em doentes já tratados com levodopa, ou seja, são efetivos a reduzir complicações causadas pelo tratamento a longo termo com levodopa. (6,29)

De um modo geral, os agonistas da dopamina podem aumentar o risco de desenvolvimento de alucinações, sonolência, edema dos membros inferiores, náuseas e tonturas. O principal problema desta classe de fármacos é o facto de haver um risco aumentado de desenvolvimento de doenças relacionadas com o controlo de impulsos como

possíveis efeitos secundários do tratamento. Fatores de risco para o desenvolvimento destes transtornos são características da personalidade e idade jovem. Apesar disso, o tratamento com agonistas da dopamina é recomendado aos doentes mais jovens. Comparativamente com a levodopa, esta classe de fármacos tem uma maior incidência de efeitos secundários. (8,29,33)

Em relação aos efeitos secundários, os derivados ergotamina apresentam um maior risco de desenvolvimento de fibrose pleuro-pulmonar/retroperitoneal e cardíaca. De modo a evitar este fator de risco devem ser preferidos os derivados não ergotamínicos.(13,29)

Todos os agonistas da dopamina são dados por via oral à exceção de alguns, destes distingue-se a apomorfina. A apomorfina é o fármaco mais antigo desta classe, sendo classificado como agonista não seletivo para os recetores da dopamina D2 e, em menor extensão, para os recetores D1. Comporta-se também como antagonista para os recetores α -adrenérgicos e recetores 5-HT2. Injeções subcutâneas de apomorfina podem ser usadas para reduzir as fases “off” em pessoas com doença de Parkinson e com complicações motoras severas. A autoadministração subcutânea na presença da fase “off” pode ser bastante difícil para o doente. Formulações sublinguais estão em estudo. A injeção subcutânea de apomorfina assegura uma rápida biodisponibilidade, evita problemas associados ao trânsito gastrointestinal bem como o efeito de primeira passagem. A apomorfina é lipofílica (LogP = 3.1. O LogP é o coeficiente de partição octanol-água *Fonte: Human Metabolome Database (HMDB)*), sendo rapidamente absorvida. (14,29,30,34)

Um dos grandes problemas dos doentes com Parkinson é a rigidez matinal. Para dar resposta a esta questão faz-se, muitas vezes, a mudança de terapêutica para uma formulação de libertação controlada. Esta mudança permite usufruir de formulações de libertação prolongada/controlada que, ao libertar fármaco continuamente durante a noite, anulam a rigidez matinal. (29)

De um modo geral, a eficácia dos diferentes agonistas da dopamina parece ser similar. A escolha de um agonista da dopamina, em detrimento de outro, vai depender da duração da sua ação. (33)

5.1.3 Anticolinérgicos

Pensa-se que o desequilíbrio entre neurotransmissores acetilcolina e dopamina no corpo estriado possa ser uma das causas dos sintomas da doença de Parkinson. No sentido de reduzir os níveis de acetilcolina, de modo a equilibrá-los com a dopamina, surgiram os anticolinérgicos. Os anticolinérgicos são antagonistas não seletivos dos recetores muscarínicos da acetilcolina e foram os primeiros fármacos a surgir para o tratamento da doença de Parkinson. Dentro desta classe podemos distinguir: trihexifenidilo, benztropina e biperideno. (Fig.8) (6)

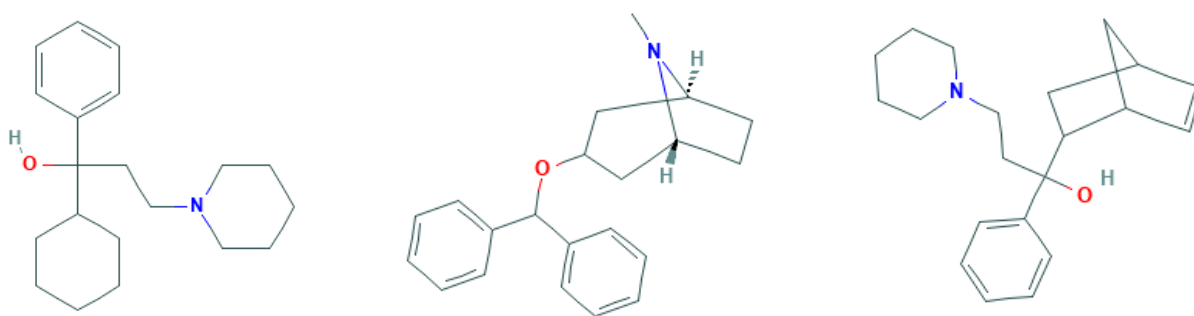


Figura 8 Anticolinérgicos. Respetivamente, trihexifenidilo, benztropina e biperideno. Adaptado de PubChem.

Estes fármacos, em monoterapia, são eficazes na melhoria da função motora, sendo particularmente usados no tratamento sintomático de doentes jovens com doença de Parkinson recente e tremor severo. Assim, são fármacos que melhoram o tremor mas não têm interferência ao nível da bradicinesia ou rigidez muscular. Estes compostos não são seletivos para apenas um subtipo de recetor muscarínico, portanto o seu uso é limitado uma vez que trazem efeitos secundários a nível cognitivo e neuropsiquiátrico. De entre os efeitos secundários podemos distinguir: xerostomia, xeroftalmia e disfunção urinária, especialmente nos idosos.(6,8,14,29)

5.1.4 Inibidores da MAO-B

As MAOs são enzimas mitocondriais que se apresentam em duas isoformas a MAO-A e a MAO-B, sendo que a MAO-B é a principal responsável pela metabolização da dopamina no cérebro humano. (6,35)

Selegilina e rasagilina (Fig.9) são fármacos caracterizados como inibidores irreversíveis e seletivos da MAO-B, reduzindo o catabolismo da dopamina e aumentando a sua concentração a nível sinático. (30) (Fig.13)

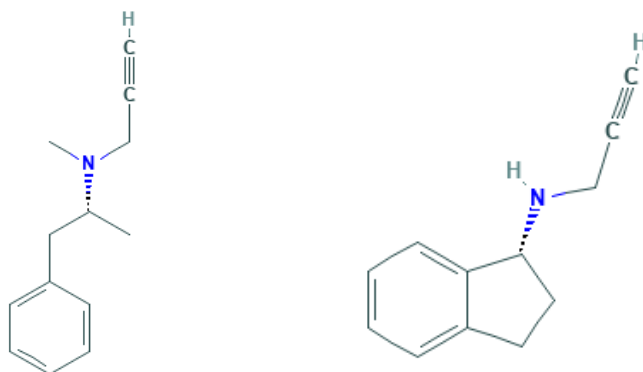


Figura 9 Selegilina e rasagilina, respetivamente. Adaptado de PubChem.

Os inibidores da MAO-B são usados na doença de Parkinson recente e prolongada. Tanto a selegilina como a rasagilina e os seus metabolitos demonstram efeito anti-apoptótico. Ambas levam ao aumento das moléculas BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*), fatores neurotróficos críticos para o crescimento, sobrevivência e diferenciação dos neurónios, e ativam mecanismos anti-apoptóticos adicionais. Em relação à selegilina é importante referir que apresenta alguns efeitos adversos, sendo o principal a sua metabolização em anfetamina e metanfetamina, o que causa insónia, ansiedade e excitação, entre outros efeitos. Mais tarde surgiu a rasagilina que, *per si* e através do seu metabolito 1(R)- aminoindano, proporciona atividade anti-apoptótica, (Fig.10) ambos com efeitos neuroprotetores.(14,36,37)

A rasagilina tem, ainda, a vantagem de poder ser tomada em monoterapia, com apenas uma toma diária, apresentando uma excelente tolerabilidade até em idosos. No entanto, mostrou um benefício modesto na doença de Parkinson. A selegilina não demonstrou efeito na prevenção de complicações motoras nem discinesias. (8,29,33)

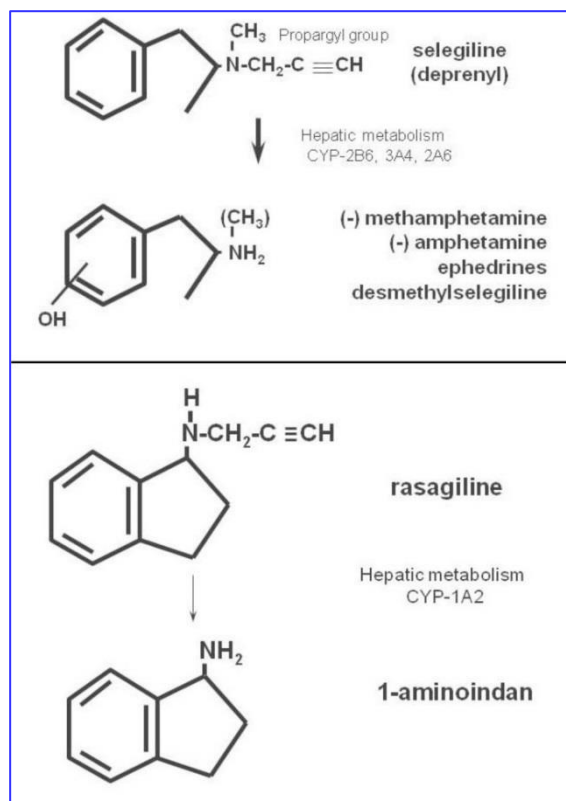


Figura 10 Metabolização da selegilina e rasagilina. Adaptado de J. P. M. Finberg, "Pharmacology of Rasagiline, a New MAO-B Inhibitor Drug for the Treatment of Parkinson's Disease with Neuroprotective Potential," Rambam Maimonides Med. J., vol. 1, no. 1, pp. 1–10, 2010.

Foram inseridos dois novos fármacos nesta classe recentemente, a safinamida (Fig.11) na europa em 2015, e a zonisamida (Fig.12), apenas disponível no Japão para tratamento de flutuações motoras.

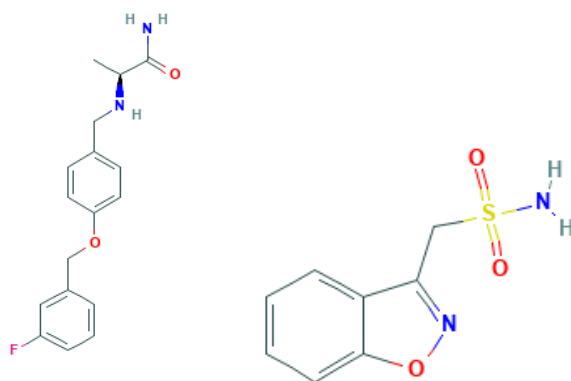


Figura 11 Safinamida e zonisamida, respetivamente. Adaptado de PubChem.

A safinamida, uma α -aminoamida, é um inibidor reversível da MAO-B possuindo ainda outras propriedades farmacológicas, como o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueio dos canais de cálcio e inibição da libertação de glutamato. Estas ações não-dopaminérgicas da safinamida contribuem para a inibição da formação de radicais livres, levando à redução do stress oxidativo e redução da libertação de glutamato. A safinamida tem, portanto, efeito neuroprotetor nos neurónios dopaminérgicos. Outro fármaco, a zonisamida inibe os canais de sódio, os canais tipo-T de cálcio e o recetor D1 associado à transmissão do ácido gama-amino-butírico (GABA). Atua ainda na síntese da dopamina e na sua libertação. (6,30,36)

Os inibidores da MAO-B comportam ainda um baixo risco de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, particularmente quando combinados com outros agentes serotoninérgicos. (29)

5.1.5 Inibidores da COMT

Estes fármacos (entacapona, tolcapona e opicapona) (Fig.12) são inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e reduzem o metabolismo de dopamina, aumentando o seu tempo de semivida e prolongando a sua ação. (Fig.13)

A COMT é uma enzima citoplasmática responsável pelo catabolismo da dopamina nos neurónios não-dopaminérgicos e nas células da glia. A monoterapia nestes fármacos não é aplicável, sendo sempre administrados em combinação com a levodopa. Assim, em sujeitos com doença de Parkinson tardia deve ser sugerida a terapêutica tripla com levodopa/carbidopa/entacapona. Os inibidores da COMT são usados para redução das flutuações motoras em doentes com doença de Parkinson prolongada. Em termos de efeitos secundários, podem destacar-se as reações dopaminérgicas induzidas pelos fármacos como a diarreia, que ocorre em 3-5% dos doentes 2-3 meses após o início da terapêutica. Esta situação pode implicar a descontinuação do fármaco. A tolcapona é um potente e seletivo inibidor das COMT com efeitos centrais e periféricos, no entanto, pode provocar um aumento das enzimas hepáticas levando a hepatotoxicidade. Por esta razão, a tolcapona só deve ser usada depois da tentativa de tratamento com entacapona. A entacapona é um inibidor periférico das COMT comumente usado como primeira linha de tratamento para controlo das flutuações motoras. A opicapona é um novo inibidor periférico das COMT de longa ação aprovado na Europa em 2016 para tratamento das flutuações motoras. (14,29,30)

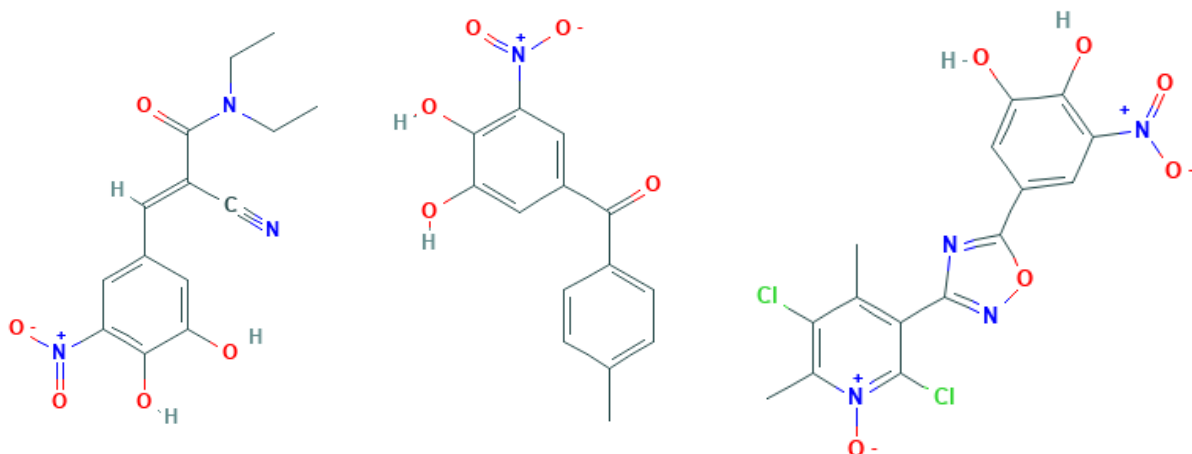


Figura 12 Inibidores da COMT. Respetivamente, entacapona, tolcapona e opicapona. Adaptado de PubChem.

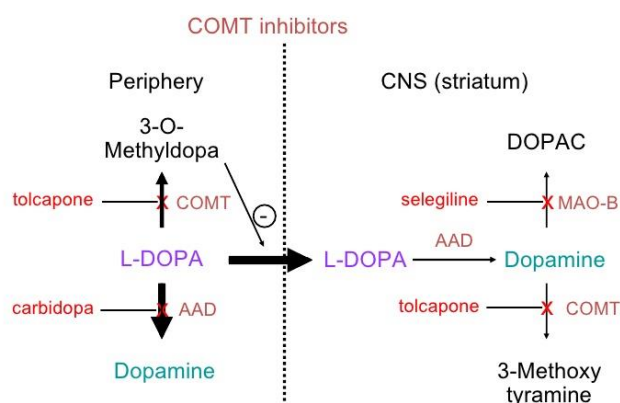


Figura 13 Mecanismo de ação dos inibidores da MAO-B e dos inibidores da COMT. Adaptado de <https://www.slideshare.net/ananthatiger/parkinsonism-6090140>

5.1.6 Amantadina

A amantadina (Fig.14) é um antagonista dos recetores de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartame). O bloqueio da atividade glutaminérgica é associado à melhoria geral dos sintomas da doença de Parkinson e, especificamente, a redução das discinesias provocadas pelo tratamento com levodopa. A amantadina pode ser usada na doença de Parkinson recente ou prolongada, porém não deve ser a primeira escolha do clínico. O tratamento com amantadina é mais benéfico quando realizado em concomitância com levodopa. Efeitos

secundários da terapêutica incluem: tonturas, ansiedade, insónia, vômitos, edema, cefaleias, pesadelos, ataxia, confusão/agitação, obstipação/diarreia, anorexia e xerostomia. (6,8,14,29)

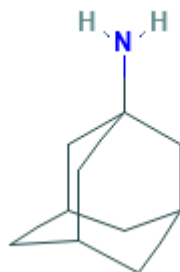


Figura 14 Amantadina. Adaptado de PubChem.

5.2 Abordagem não farmacológica

Fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala são terapêuticas largamente prescritas para melhoria dos sintomas motores da doença de Parkinson na tentativa de melhorar a vida diária dos doentes.(38)

A fisioterapia e exercício físico mostram-se eficazes e vantajosos na doença de Parkinson. Desta forma, há prevenção de complicações como quedas, contraturas, deformações esqueléticas, etc. Apesar deste facto já estar adquirido, ainda não estão otimizadas as condições da terapêutica. Quer isto dizer, que são necessários mais estudos que definam a intensidade e duração da fisioterapia e do exercício para os diferentes défices funcionais dos doentes. Para além disto, é ainda necessário avaliar a relação custo-efetividade da fisioterapia na doença de Parkinson. (29,38)

A fisioterapia e o exercício físico têm também um potencial neuroprotetor. Há evidência em estudos animais que o exercício induz neuroplasticidade. Aquando da prática de exercício físico libertam-se neurotrofinas, há modulação dos recetores, crescimento de neurónios, aumento de sinapses, neuroproteção e recuperação de funções motoras. Podemos assim assumir que o exercício físico reforça os circuitos neuronais e a capacidade funcional, protegendo o organismo humano de potenciais fatores negativos. A associação do exercício com a terapêutica farmacológica nos doentes de Parkinson aumenta a síntese e libertação de dopamina.(38)

Poderá ser aconselhado ao doente dispor, também, de terapia da fala numa tentativa de tratamento da disartria, no entanto a evidência para tal é insuficiente. Evidência insuficiente é encontrada também em relação ao benefício do tratamento não farmacológico para a disfagia ou em relação à terapia ocupacional na doença de Parkinson.(29)

A NICE (*National Institute for health and Clinical Excellence*) considera que fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala devem estar disponíveis para estes doentes, notando assim melhorias sintomáticas da doença com a aplicação destas terapias não farmacológicas.(14)

5.2.1. Tratamento Cirúrgico

5.2.1.1 Estimulação cerebral profunda (ECP)

O tratamento cirúrgico ECP é, principalmente, usado em pacientes que desenvolvem sintomas que podem provir da doença ou ser refratários à terapêutica. É, portanto, um tratamento adequado para pacientes que cumprem os critérios de aceitação para esta terapêutica, sofrem diariamente com os sintomas de parkinsonismo (tremor, flutuações motoras e discinésias) e estão a ser sujeitos ao melhor tratamento farmacológico disponível para o caso.(8,9)

O ECP consiste num dispositivo implantável que se suporta numa bateria para gerar impulsos elétricos e provocar, desta forma, a estimulação neuronal em zonas particulares do cérebro. Ainda não se entendeu por completo o mecanismo de ação da terapêutica, no entanto sabe-se que o dispositivo é eficaz no tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson moderada a severa quando implantado no núcleo subtalâmico ou no *globus pallidus* interno. Pode ainda ser realizada a estimulação talâmica, sendo esta considerada uma opção em pessoas com doença de Parkinson que evidenciam tremor severo e nas quais a estimulação bilateral do núcleo subtalâmico não pode ser realizada. Do ponto de vista biofísico, a corrente elétrica enviada pelos elétrodos do dispositivo vai induzir despolarização neuronal e gerar potenciais de ação através da abertura de canais de sódio dependentes de voltagem. Esta estimulação elétrica vai afetar preferencialmente o axónio, na estrutura neuronal. Assim, o ECP vai servir para interromper as variações oscilatórias de estimulação neuronal, levando a uma melhoria do doente. Há teorias que asseguram que são induzidas alterações na estrutura e vias de transmissão do gânglio basal.(3,9,14,15) (Fig. 15)

Deep brain stimulation (DBS)

The DBS system is used to help control tremors and chronic movement disorders, like Parkinson's disease. Tiny electrodes are connected via a subcutaneous wire to a neurostimulator implanted under the skin near the clavicle.

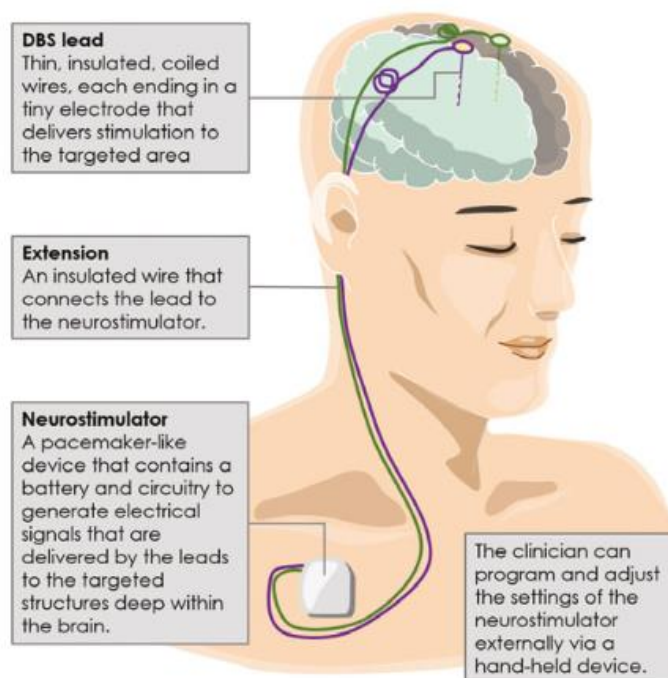


Figura 15 Componentes do sistema de estimulação cerebral profunda (ECP).
Adaptado de <https://www.sgh.com.sg/news/medical-news-singhealth/parkinson-disease-deep-brain-stimulation>

Antigamente, as manifestações motoras da doença de Parkinson eram a indicação principal para a ECP. Atualmente isto não se verifica. A resposta adequada à levodopa na fase pré-operatória é o principal critério para que o doente possa fazer ECP. Para além deste critério, são ainda considerados o facto de o doente ter complicações motoras refratárias à terapêutica, ter comorbilidades significativas e não ter problemas mentais clinicamente significativos. Assim, este tratamento torna-se uma opção quando o doente tem comorbilidades associadas ao tratamento farmacológico, como discinesias, e continua a manter-se sensível, à levodopa.(3,14,15)

A terapêutica tem ainda um potencial neuroprotetor, uma vez que aumenta a expressão de moléculas neurotróficas como BDNF e GDNF, fatores de sobrevivência para os neurónios dopaminérgicos. Estas mudanças na fisiopatologia do doente induzidas pela neuromodulação do ECP podem provocar a ativação da expressão de genes de recetores e fatores neurotróficos a jusante que vão proteger os neurónios da apoptose. Uma das grandes vantagens desta terapêutica é o facto de melhorar os efeitos secundários induzidos pela terapêutica farmacológica, proporcionando ao doente uma melhora significativa na qualidade de vida. (3,15)

Em relação aos riscos e limitações do ECP pode salientar-se a infecção do dispositivo como sendo a complicação mais reportada. É ainda sabido que a implantação de um dispositivo deste género acarreta, como é expectável, riscos como hemorragias que, por sua vez, podem levar a AVC, paralisia e impacto cognitivo, ou dano do tecido cerebral. Este aparelho depende ainda de baterias que, para o tratamento da doença de Parkinson, têm a duração de 3-5 anos. (15)

6. Início da terapêutica sintomática

Na doença de Parkinson todos os tratamentos são sintomáticos não se conseguindo, ainda, modificar a progressão da doença. Assim, o início da terapêutica não tem de coincidir com o diagnóstico da doença. (3,16)

Para iniciar a terapêutica deve ser considerado o nível de debilidade do paciente, ou seja, o impacto que os sintomas motores já têm na sua vida diária, a eficácia que a terapêutica tem no seu caso particular, os efeitos secundários expectáveis e a necessidade de prevenção de complicações motoras. Portanto, pode haver necessidade de atuar rapidamente nos sintomas da doença, por razões, por exemplo, laborais, e, neste caso, é preferível o tratamento com levodopa. Caso os sintomas motores ainda não tenham um impacto significativo na vida dos doentes, a prioridade é evitar as discinesias e, neste caso, devemos iniciar tratamento com baixas doses de levodopa, considerar terapêutica com outros fármacos (como agonistas da dopamina) ou adotar uma terapêutica combinada. Neste último caso, o tratamento deve apenas ser iniciado quando os sintomas perturbam o quotidiano do doente e prejudicam a sua qualidade de vida. (3,33)

A terapêutica de reposição da dopamina, através de levodopa e agonistas da dopamina, continua a ser a primeira linha de tratamento desde a sua introdução. No entanto, é conhecido que este tratamento, quando feito a longo termo e por ter de se fazer um aumento de dose gradual ao doente com a progressão da doença, traz consigo efeitos adversos, como flutuações motoras, levando a discinesias. Para reduzir a probabilidade de desenvolvimento deste último efeito, na prática clínica é comum aplicarem-se estratégias em que, ao tratamento com levodopa, se adicionam agonistas da dopamina ou outros fármacos em concomitância. Isto leva ao uso de menores doses de levodopa e de outros fármacos, o que reduz a probabilidade de efeitos secundários de cada um deles. Está definido que adicionar ao tratamento já instituído com levodopa um agonista da dopamina é considerado “cl clinicamente útil”. (16,33)

Os inibidores da MAO-B têm também a sua eficácia descrita, no entanto, o efeito terapêutico é menor do que o observado com a levodopa ou com os agonistas da dopamina.

Para pacientes jovens cujo único sintoma, no momento, seja o tremor pode considerar-se o tratamento com anticolinérgicos. Este tratamento deve apenas ser considerado nos casos em que os pacientes para além de jovens, não têm nenhuma deficiência cognitiva. Esta ressalva deve ser feita devido ao quadro de efeitos adversos descrito para estes fármacos, nomeadamente efeitos neuropsiquiátricos. Outra opção para estes doentes será o tratamento cirúrgico. (33)

7. Gestão de complicações a longo prazo

As complicações a longo prazo da terapêutica para a doença de Parkinson incluem complicações motoras e não motoras.

As complicações não motoras compreendem défice cognitivo, comprometimento do sono, dor e sintomas neuropsiquiátricos. Para tratar sintomas não motores são usados fármacos como o macrogol para tratamento da obstipação e a domperidona, um antagonista seletivo D_2 periférico, para tratar a anorexia, náuseas e vômitos que podem surgir em resultado da terapêutica já instituída com levodopa e/ou agonistas da dopamina. (6)

A psicose é um exemplo de complicação que pode estar presente. A psicose apresenta uma prevalência de 47-60% e pode ser um “presságio” para desenvolvimento de demência. As alucinações são uma característica comum da psicose. Na grande maioria dos casos, estes fenómenos são difíceis de tratar tornando-se extremamente angustiantes para os doentes. Uma vez desenvolvida a psicose, há uma elevada probabilidade de que esta persista sendo impossível tratá-la. (3,29,39)

O mecanismo pelo qual o indivíduo vem a desenvolver psicose não está ainda esclarecido. É sabido que grande parte dos fármacos dopaminérgicos têm probabilidade de desencadear sintomas psicóticos. A opinião mais consensual é o facto de a psicose na doença de Parkinson surgir da combinação de fatores exógenos (relacionados com a terapêutica) e endógenos (específicos de cada doente). Há, portanto, associação consistente entre a psicose e o impacto cognitivo, a severidade e a duração da doença. Com menos consistência surge a idade, tendo associação com idades mais avançadas.

No início da terapêutica para a psicose deve ter-se em conta: a procura de causa ou de fatores que possam estar a exacerbar o problema, revisão/ajuste da medicação e a descontinuação de medicação não essencial que possa estar a causar a situação (se a mudança de fármaco precipitou uma situação de psicose, ajustes na medicação devem ser considerados), considerar mudanças no ambiente e intervenções comportamentais no indivíduo. (39)

Devido ao impacto na qualidade de vida do doente e ao aumento da mortalidade que a psicose associada à doença de Parkinson traz, podia ser relevante o início do tratamento com antipsicóticos o mais cedo possível. No entanto, não há estudos prospetivos que suportem esta afirmação ou que evidenciem as consequências a longo termo da terapia prolongada com antipsicóticos. É sabido que há um risco aumentado de morbilidade e mortalidade associado aos antipsicóticos. Assim, de uma forma genérica, é iniciado o tratamento com antipsicóticos quando os sintomas se tornam evidentes e incómodos. Nesta terapêutica devemos considerar: clozapina, pimavanserina e quetiapina. Estes devem ser os fármacos preferenciais, uma vez que não estão associados ao agravamento dos sintomas motores. Todos os restantes antipsicóticos devem ser evitados pela probabilidade de piorarem os parkinsonismos.(3,39)

A psicose é um fator de risco para o desenvolvimento de demência. A demência, como consequência da doença de Parkinson, tem uma prevalência de 30-40% e uma incidência cumulativa de 80%. Na demência verifica-se, patologicamente, a presença de corpos de Lewy e a morte celular cortical e subcortical. Verificam-se algumas semelhanças coexistentes com a doença de Alzheimer, como a presença de placas neuríticas em maior quantidade do que emaranhados neurofibrilares (ambas características da doença de Alzheimer).(29,39,40)

A medicação anticolinérgica pode contribuir para um maior impacto na função cognitiva e, neste caso, deve ser descontinuada. Neste sentido, podem ser usados inibidores da colinesterase, como a rivastigmina, que tende a melhorar a capacidade cognitiva do doente e a ansiedade. A desvantagem deste tratamento é a probabilidade de surgirem reações adversas como náusea, tremor ou disfunção urinária. Foram ainda reconhecidas vantagens dos tratamentos com donepezilo e memantina (antagonista NMDA). No entanto, apenas a rivastigmina está aprovada para o tratamento de doentes de Parkinson com demência leve a moderada como consequência da doença inicial.(29,39,40)

É expectável que se verifique degeneração dos neurónios colinérgicos e redução da acetilcolina, estando estes fatores associados a demência, disfunção da marcha e quedas. O uso de rivastigmina torna-se, então, eficaz. Podemos concluir que a harmonização do sistema colinérgico contribui para melhorias posturais e cognitivas no indivíduo que sofre de doença de Parkinson em estado avançado.(3)

Verifica-se ainda uma disfunção serotoninérgica, associada à disfunção dopaminérgica já existente. Esta disfunção leva ao desenvolvimento de dois grandes sintomas: depressão e ansiedade, sendo estas duas comorbilidades comuns nos doentes de Parkinson. No entanto, o seu diagnóstico é muitas vezes dificultado por outras características da doença ou pela falta de comunicação ao médico. (32,39)

À semelhança da psicose, a depressão ocorre em 40% dos doentes e pode evidenciar-se sobre 3 tipos: a depressão maior, a depressão menor e a distímia. A distímia distingue-se como um tipo de depressão maior e persistente que dura, no mínimo, 2 anos. A ansiedade pode apresentar-se sob a forma de ataques de pânico, fobias ou perturbação de ansiedade generalizada. Tanto a depressão como a ansiedade podem ter períodos mais ou menos sintomáticos, com ou sem características motoras.(29,32)

A depressão associada à doença de Parkinson é, normalmente, tratada com antidepressivos. Podem ser usados antidepressivos tricíclicos (como a desipramina e a nortriptilina), inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (como a venlafaxina) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (como o citalopram, sertralina, paroxetina, escitalopram e fluoxetina). Há ainda evidência de que os agonistas da dopamina (principalmente pramipexole e rotigotina) melhoram os estados depressivos. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e a mirtazapina podem piorar a “síndrome de perna inquieta” do doente. Deve ainda ser aplicada no paciente uma terapêutica não farmacológica, dentro desta distingue-se, a terapia cognitiva comportamental com melhor evidência científica. (3,29,32)

A ansiedade é muitas vezes desvalorizada face à depressão, apesar de, frequentemente, se verificar a sobreposição de ambas. Devido à falta de estudos não estão definidas recomendações no tratamento específico da ansiedade. (32)

8. Gestão da doença em estado avançado

No estado avançado da doença a falha da terapêutica é frequente. O problema principal destes doentes é o facto de deixarem de responder ao tratamento com levodopa, tornando-se esta uma das características desta fase da doença. Neste sentido, surgem flutuações motoras que variam entre fases “on” e fases “off”. Isto é, períodos “on” em que o doente tem mobilidade e a medicação está a exercer o seu efeito, e fases “off” em que o doente nota rigidez muscular e a medicação não está, portanto, a exercer o seu efeito. Quando a doença está controlada e os sintomas da mesma não se manifestam dizemos que estamos na fase “on”, quando a doença não está controlada e os sintomas se manifestam dizemos que estamos na fase “off”. (8,9,28)

Podemos observar nos doentes de Parkinson diferentes tipos de flutuações motoras que incluem o “end-of-dose”, uma oscilação variável das fases “on” e “off”, o “freezing”, a resistência ao tratamento (inexistência de efeito clínico) ou o adiamento do efeito clínico algum tempo após a toma do fármaco.(8)

O “*end-of-dose*” surge quando o doente tem sintomas da doença antes da toma da dose de dopamina. Um dos primeiros sinais disto mesmo é a acinésia matinal antes da primeira administração de levodopa. A oscilação variável entre fases “on” e “off” surge quando o doente transita, de forma rápida e imprevisível, de discinesia para acinésia. O “*freezing*” surge quando o doente não consegue terminar ou prosseguir um movimento ficando estagnado na posição em que está. (8,30)

Na génese do problema em causa, flutuações motoras, está o facto dos neurónios dopaminérgicos terem a capacidade de armazenar dopamina. Ora, com a progressão da doença esta capacidade perde-se e grande quantidade de neurónios morre. Desta forma, o organismo responde diretamente ao perfil farmacocinético do medicamento, uma vez que há uma mínima quantidade de neurónios dopaminérgicos que possam fazer o armazenamento da dopamina. As flutuações motoras de “*end-of-dose*” estão diretamente relacionadas com o baixo tempo de semivida da levodopa oral, cerca de 60-90 min, levando assim a uma estimulação pulsátil dos neurónios dopaminérgicos do corpo estriado seguida da morte neuronal, inviabilizando de forma progressiva o sistema nigrostriatal. Ou seja, as concentrações de levodopa intracerebrais ficam mais próximas das concentrações de levodopa plasmáticas. O grande objetivo do tratamento é, portanto, a manutenção da concentração plasmática estável de dopamina conseguindo, assim, uma transmissão dopaminérgica contínua ao invés da estimulação intermitente. (3,8,30,33)

Pode ser considerada, para gestão destas complicações motoras, a: otimização e toma frequente e em baixas doses de levodopa (probabilidade de aumento das fases “off”), adicionar outro fármaco (agonista da dopamina, inibidor da MAO-B ou inibidor das COMT) para que se faça o tratamento em concomitância com levodopa e se reduza a dose dos fármacos envolvidos, adicionar clozapina à terapêutica ou adicionar amantadina à terapêutica. Esta última, a amantadina, reduz significativamente as fases “off” da doença, podendo ser usada em estados avançados.(8,29,30)

Numa fase mais inicial, ajustar os tempos de toma da levodopa, fazer o tratamento em jejum ou melhorar o trânsito intestinal só por si já melhoram os sintomas do doente. (33)

Quando a terapêutica oral não é suficiente, são muitas vezes consideradas outras terapêuticas alternativas, mais invasivas, cirurgia ou terapêutica parentérica, como: a estimulação cerebral profunda, infusão de um gel jejunal de levodopa/carbidopa ou infusão contínua de apomorfina.(30,33)

A infusão contínua de apomorfina é feita através de uma bomba que liberta apomorfina de forma subcutânea fazendo uma terapêutica de 16h/dia. Atualmente, encontra-se em ensaios clínicos de fase II a infusão subcutânea de levodopa. (6,30)

Em janeiro de 2015, a FDA aprovou um gel que permite fazer uma libertação de levodopa/carbidopa durante 16h no intestino delgado, sendo que, em alguns casos, o gel pode ser aplicado 24h minimizando desta forma as flutuações motoras. (8,30)

A altura da vida do doente em que estas terapêuticas são instituídas vai depender, obviamente, dos custos e do ganho na qualidade de vida para o mesmo. (30)

9. Prevenção

9.1 Neuroprotecção e modificação da doença

Presentemente, nenhum fármaco ou intervenção demonstrou eficácia na prevenção ou abrandamento do ritmo de progressão da doença de Parkinson. Vários estudos, com diferentes fatores, têm sido levados a cabo nesta área.(33)

Estudos epidemiológicos definiram vários fatores como sendo provavelmente preventivos ou modificadores da doença de Parkinson. De entre eles distinguimos a atividade física, o consumo de cafeína, o tratamento com nicotina e a administração de inosina para elevação dos níveis de urato. Estes fatores estão atualmente em estudo e, se for provada evidência robusta para a prevenção e modificação da doença de Parkinson, podem ser adequados para prevenção ou tratamento da doença. (10)

Em relação a esta temática a NICE, norma de 2006, sugere que, com o objetivo da neuroprotecção, os doentes de Parkinson não devem ser sujeitos a terapias com co enzima Q10, vitamina E, agonistas da dopamina ou inibidores da MAO-B a não ser que se tratem de ensaios clínicos.(14)

No entanto, vários estudos demonstram que os inibidores da MAO-B, como a rasagilina, podem ter algum efeito benéfico na medida em que modificam a doença. Estes fármacos, principalmente pelas suas ações não dopaminérgicas, contribuem para a inibição da formação de radicais livres levando à redução do stress oxidativo e redução da libertação de glutamato. Estas propriedades permitem que os fármacos evidenciem atividade anti-apoptótica tendo, portanto, características neuroprotetoras.(6,29,36)

Em relação aos estudos usando levodopa, agonistas da dopamina, anti-colinérgicos, amantadina, inibidores da COMT, vitamina E ou co enzima Q10 não foi demonstrada eficácia de modificação da doença ou não estão desenvolvidos estudos suficientes, à data, para que tal se possa provar. (29)

Uma verdadeira terapia neuroprotetora iria atrasar ou prevenir a progressão da doença e, quando aplicada no período pré-motor da doença, permitir-nos-ia usufruir de uma janela temporal onde poderíamos interferir com medicamentos que modificassem a progressão da doença.(3)

10. Terapia celular

A terapia celular tem como objetivo restaurar por completo a função cerebral. Torna-se, portanto, numa opção bastante tentadora uma vez que nos oferece a possibilidade de, apenas com uma administração do tratamento, solucionar o problema. O princípio desta terapêutica baseia-se, portanto, na recolha de células precursoras, que potencialmente se tornam em neurónios dopaminérgicos e que são transplantados para a área cerebral afetada do doente. (2)

Está, atualmente, provado que a terapêutica com neurónios dopaminérgicos fetais do mesencéfalo ventral tem potencial no tratamento dos doentes de Parkinson. Como o tecido fetal tem viabilidade muito limitada, são consideradas as células estaminais de embrião humano (ESCs), pela sua eficiente capacidade de diferenciação, como sendo uma boa fonte de neurónios dopaminérgicos para a futura terapêutica celular da doença de Parkinson. No entanto, as ESCs implicam a destruição de um embrião por inteiro para se poderem obter. (1,5)

Alguns grupos de investigação já desenvolveram protocolos de produção de neurónios dopaminérgicos derivados de ESCs ou derivados de células estaminais pluripotentes humanas induzidas (iPSCs). Por iPSCs entendemos um grupo de células estaminais pluripotentes que podem ser obtidas através de células adultas humanas, assim várias linhas celulares adultas terminais podem ser usadas para gerar iPSCs. As ESCs e as iPSCs partilham entre si a característica de se poderem diferenciar em qualquer tecido do corpo e serem capazes de se dividirem indefinidamente. As células pluripotentes demonstraram ainda, em modelos estabelecidos da doença de Parkinson, sobrevivência e função a longo termo. Podemos, assim, concluir que as iPSCs são as mais promissoras nesta vertente. Várias questões continuam sem resposta, portanto mais investigação nesta área é necessária. (1,2,5)

A terapêutica celular em geral, visto tratar-se de células indiferenciadas, trazem consigo a grande desvantagem de potencialmente poderem desencadear um processo de formação tumoral após transplante. (1)

11. Conclusões e Perspetivas futuras

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, principalmente caracterizada pela perda seletiva de neurónios dopaminérgicos e pela formação de corpos de Lewy. Como sinais desta doença são sobretudo evidenciados o tremor, a bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural. As características não relacionadas com a perda de dopamina e/ou neurónios dopaminérgicos, como a demência, ocorrem quando outros sistemas, para além do dopaminérgico, estão envolvidos. Estas comorbilidades podem ser incapacitantes e extremamente difíceis de tratar. (5)

Atualmente, a investigação nesta área tem o seu principal enfoque na descoberta do mecanismo fisiopatológico para que, conseqüentemente, se possam desenvolver novas abordagens terapêuticas. Há várias vertentes subjacentes à doença de Parkinson que devem ser prontamente investigadas, tais como a disfunção mitocondrial, stress oxidativo, vias da quinase, desregulação do cálcio e inflamação. Para que se alcancem mais avanços é necessário desenvolvimento a nível do diagnóstico, sendo pertinente a investigação na área dos biomarcadores, para que seja possível comparar diferentes terapêuticas e chegar à melhor solução para o doente. (2,5)

Quando a doença progride há, de facto, poucos tratamentos eficazes disponíveis. Na grande maioria das situações o que se verifica é a otimização das doses de levodopa, sendo que esta estratégia aumenta o risco de agravamento dos sintomas motores. A intervenção não farmacológica na terapia da doença de Parkinson está a ser considerada em associação à terapêutica farmacológica. A fisioterapia é a intervenção mais comum na doença de parkinson notando-se melhorias na função motora do doente. Contudo, vários pormenores em relação à terapêutica continuam por esclarecer. (33)

As iPSCs são uma terapêutica com enorme potencial na doença de Parkinson, no entanto, é necessária mais investigação na área para que esta terapêutica se venha a desenvolver. (5)

Como resultado do crescimento do conhecimento ao nível genético e de outras causas, já não vemos a doença de Parkinson como uma só doença, mas sim como um grupo de doenças com diferentes mecanismos patológicos que influenciam de forma diferente o curso da doença. Assim, a doença de Parkinson é uma doença multifatorial e, muitas vezes, a terapêutica feita com um único fármaco não é suficiente. Esta última situação faz com que o doente tome vários fármacos ao longo do dia. Neste sentido, têm sido estudadas estratégias que se propõem a atuar simultaneamente em diferentes proteínas envolvidas na doença de Parkinson, assim, um único fármaco é desenhado para atuar em mais do que uma proteína. Exemplos desta nova abordagem, atualmente em ensaios pré-clínicos para a doença de

Parkinson, são a junção de um inibidor da MAO com um inibidor da acetilcolinesterase ou a junção de um agonista D_2 com um antagonista A_{2A} . Estes fármacos têm a vantagem de eliminar efeitos secundários resultantes de interações farmacológicas (consequência de terapêuticas combinadas), a farmacocinética é previsível quando comparada com a de um doente polimedicado para a doença de Parkinson e aumenta, consideravelmente, a adesão à terapêutica, principalmente em doentes idosos.(4,6)

Em suma, deve continuar a existir um grande investimento e trabalho na área, tendo em vista a melhoria da qualidade de vida do doente e daqueles que o rodeiam.(2)

12. Referências Bibliográficas

1. Maria S, Helle B, Tristan L, Gaynor S, Arnar A, Michele M, et al. Improved cell therapy protocol for Parkinson's disease based on differentiation efficiency and safety of hESC-, hiPSC and non- human primate iPSC-derived DA neurons. *Stem Cells*. 2013;31(8):1548–62.
2. Irion S. Cell Therapies for Parkinson's Disease. *Clin Transl Sci [Internet]*. 2019;1–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cts.12612>
3. Lorraine VK, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet [Internet]*. 2015;386(9680):896–912. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360960492X>
4. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1611–5.
5. Xiao B, Hui Ng H, Takahashi R, Tan EK. Induced pluripotent stem cells in Parkinson's disease: Scientific and clinical challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):697–702.
6. Cheong SL, Federico S, Spalluto G, Klotz K-N, Pastorin G. The current status of pharmacotherapy for the treatment of Parkinson's disease: transition from single-target to multitarget therapy. *Drug Discov Today [Internet]*. 2019;00(00):1–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644618300369>
7. Abbas MM, Xu Z, Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;5(1):14–28.
8. Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(9):563–8.
9. Capriotti T, Terzakis K. Parkinson disease. *Home Heal care now*. 2016;34(6):300–7.
10. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors

- and prevention. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(12):1257–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
11. Silveira-Moriyama L, Noyce AJ, Lees AJ, Hawkes CH, Bestwick JP, Giovannoni G, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893–901.
 12. Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(2):430–9.
 13. Nice. Parkinson's disease overview. *Natl Inst Heal care Excell*. 2015;1–5.
 14. Nice. Parkinson's disease in o ov ver 20s : diagnosis and management (CG35). *Natl Inst Heal Care Excell* [Internet]. 2006;1–43. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35>
 15. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2018;23:162–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28930542>
 16. Kim K-S. Toward neuroprotective treatments of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(15):3795–7.
 17. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S71–85.
 18. Shill HA, Sue LI, Lue L, Adler CH, Vedders L, Beach TG, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):689–702.
 19. Kalia L V., Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2016;12(2):65–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/hrneurol.2015.249>
 20. Irwin DJ, White MT, Mph MS, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson's disease dementia. 2012;72(4):587–98.
 21. Bartels T, Im DS, Dong X, Caldarone BJ, Rizzu P, Khurana V, et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science (80-)*. 2017;357(6354):891–8.
 22. Corti O, Lesage S, Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1161–218.
 23. Pires AO, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, Serra SC, Sousa N, Salgado AJ. Old and new challenges in Parkinson's disease therapeutics. *Prog Neurobiol*. 2017;156:69–89.

24. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Mov Disord* [Internet]. 2019;1–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27720>
25. Seier M, Hiller A. Parkinson's disease and pregnancy: An updated review. Elsevier [Internet]. 2017;40:11–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.05.007>
26. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions. *Mov Disord*. 2012;27(5):608–16.
27. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190–9.
28. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837–44.
29. Berardelli A, Trenkwalder C, Dietrichs E, Odin P, Deuschl G, Sampaio C, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;20(1):5–15.
30. Fabbri M, Rosa MM, Ferreira JJ. Adjunctive Therapies in Parkinson's Disease: How to Choose the Best Treatment Strategy Approach. *Drugs and Aging* [Internet]. 2018;35(12):1041–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0599-2>
31. Ferraz HB. Agonistas Dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinson. *Neurociencias*. 2004;12(4):192–7.
32. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease [Internet]. 1st ed. Vol. 48, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2017. 621–653 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.024>
33. Seppi K, Lim S-Y, Katzenschlager R, Fox SH, de Bie RMA, Coelho M, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248–66.
34. Hauser RA, Olanow CW, Dzyngel B, Bilbault T, Shill H, Isaacson S, et al. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(9):1366–72.
35. Finberg JPM. Pharmacology of Rasagiline, a New MAO-B Inhibitor Drug for the Treatment of Parkinson's Disease with Neuroprotective Potential. *Rambam*

- Maimonides Med J. 2010;1(1):1–10.
36. Finberg JPM, Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Front Pharmacol*. 2016;7(340):1–15.
 37. Ghitza UE, Zhai H, Wu P, Airavaara M, Shaham Y, Lu L. Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(2):157–71.
 38. Ransmayr G. Physical, occupational, speech and swallowing therapies and physical exercise in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2011;118(5):773–81.
 39. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6):365–76.
 40. Hasmet AH, Zeynep T, Murat E. Dementia in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;34(C):6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>